

Ю.М. ПАНЧИШИН

СТАТИНИ ЯК ОДНА З ПРИЧИН АПОПТОЗУ КЛІТИН

Баланс холестеролу (ХС) в клітинах підтримується між ХС, синтезованим клітиною з мевалонату, і тим, який поступає в клітину з ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ). У всіх клітинах, які здатні до поділу, в певний період клітинного циклу активується шлях синтезу ХС. Один із продуктів раннього етапу синтезу ХС – фарнезил-пірофосфат – має важливе значення в регуляції клітинного росту [30]. Гомеостаз клітинного ХС забезпечується за механізмом зворотного зв'язку, причому сам ХС виступає блокатором синтезу ХС [33,14]. Такий контроль може втрачатися при атеросклерозі та раку [5]. Апоптоз характеризується порушенням структури клітинної мембрани, зміною мембранних потенціалів, активацією «білків-вбивць» каспаз і фрагментацією ДНК. Акумуляція ХС у клітині та її апоптоз асоціюються з активацією ЛНГ-рецепторів та інших рецепторів, які працюють на проникнення ХС у клітину [19]. При гіперхолестеролемії спостерігається блокада *apoB*-рецепторів (ХС не поступає в клітини, які здатні експресувати такі рецептори). У випадку активації *apoB*-рецепторів поступлення ХС в клітини не є регульованим за зворотним зв'язком [19]. Якщо збільшення вмісту ХС у клітині не компенсується його виведенням, у клітинах активуються основні шляхи апоптозу, порушуються процеси регенерації. У випадку блокади *apoB*-рецепторів і нагромадження ЛНГ у крові, можна очікувати порушення функції клітин, активації їх проліферації. В умовах активації *apoB*-рецепторів і поступлення ЛНГ у клітини можуть створюватися умови для порушення їх функції та активації шляхів апоптозу [13].

При атеросклерозі, гіпертензії, застійній серцевій недостатності, сепсисі, первинній легеневої гіпертензії зростає апоптоз ендотеліальних клітин, що веде до збільшення числа циркулюючих ендотеліоцитів у крові [31]. Нагромадження в ендотеліоцитах ХС можливе за умов поступлення ХС у клітини через скевінджер-рецептори в складі окислених ЛНГ [9,32]. Такий же механізм апоптозу ендотеліоцитів при експериментальній гіперхолестеролемії [16]. Менша розповсюдженість ендотеліального апоптозу відповідатиме менш вираженій клініці [1]. Розповсюджений апоптоз великої кількості ендотеліоцитів може вести до смерті впродовж годин і днів [15].

Збільшення кількості клітин гладеньких м'язів у апоптозі є характерним для нестабільної атеросклеротичної бляшки [12]. Переважання апоптозу над проліферацією гладеньких м'язів зумовлює неефективну репарацію при розриві бляшки [4]. Як і у макрофагах та ендотеліоцитах, збільшення кількості ХС у мембранах гладеньких м'язів веде до їх апоптозу [24]. Кардіоміоцити відносяться до клітин, які не проліферують у звичайних умовах. У розвитку їх патології має значення гіпертрофія та апоптоз. Серцева недостатність розвивається тоді, коли апоптоз кардіоміоцитів досягне своєї критичної межі [17,27,26].

За даними літератури індукувати (стимулювати) програмовану смерть клітин можуть багато чинників, серед них і медикаменти, зокрема, статини. Апоптоз може індукувати гостру реструктуризацію стінки шлуночка і пригнічення напруження міокарда [10]. В роботі S. Demyanets et al. [7] вказано, що ліпофільні статини можуть індукувати проапоптичні зміни в кардіоміоцитах людини. Автори припускають, що статини, викликаючи такі зміни, можуть впливати на процеси гіпертрофії та ремоделювання серця [7]. Статини мають прямий ефект на судинну стінку клітин (включаючи ендотеліоцити і гладко-м'язові клітини). Їх ефекти на міокард мало відомі. Флувастатин індукує апоптоз кардіоміоцитів залежно від часу прийому та дози. Проапоптичний ефект його зменшувався від присутності мевалонату чи геранілгераніл-пірофосфату [25]. S.W. Rabkin et al. [29] вивчали вплив статинів на кардіоміоцити курячого ембріона. Ловастатин-індукований апоптоз в клітинах підтверджений трьома незалежними методиками. Препарат показав дозозалежне зростання апоптозу. Fujita H., et al. [11] досліджували апоптоз гладком'язових клітин, індукований нітропрусидом натрію. Поєднання останнього з симвастатином збільшувало апоптоз гладком'язових клітин. El-Ani D. et al. [8] вивчали терапевтичний ефект симвастатину у пацієнтів з коронарною хворобою. Першою гіпотезою авторів було те, що симвастатин має зменшувати апоптоз в культурі кардіоміоцитів. Але виявилось, що симвастатин стимулює апоптоз в дозозалежній формі.

T. Kubota et al. [21] вивчали ефекти ліпофільних (симвастатин, ловастатин, церивастатин, флувастатин, аторвастатин) та гідрофільних (правастатин) статинів на життєздатність клітин печінки. Ліпофільні статини знижують життєздатність гепатоцитів, а правастатин не пошкоджує

клітини. Симвастатин індукує фрагментацію ДНК, збільшує активність каспаз 3,9 і 8; зменшує вміст протеїну та експресію mRNA для білка bcl-2. Ліпофільні статини викликають в гепатоцитах пошкодження за типом апоптозу. Аторвастатин в зіркоподібних клітинах печінки через активацію каспаз 9 і 3 здатен викликати апоптоз [2]

За даними K.Yokota et al. [34] високі концентрації симвастатину зменшують життєздатність клітин та індукують апоптоз фібробласт-подібних синовіоцитів.

Симвастатин викликає нейродегенеративні морфологічні зміни та клітинну смерть через зменшення мевалонату та індукує апоптоз в культурі кохлеарних нейронів, зокрема викликає апоптоз кохлеарних нейробластів [28]. L.M Blanco-Colio et al. [3] показують, що інкубація судинних гладком'язових клітин з інгібітором каспаз достовірно зменшує статин-індукований апоптоз.

В роботі P.März et al. [23] описаний вплив статинів на нейрони та астроцити новонароджених щурів. Аторвастатин та симвастатин в астроцитах індукували часо- і дозозалежну фрагментацію клітин, яка завершувалася апоптозом. P. Kaufmann et al. [18] вивчали мітохондріальну токсичність 4 ліпофільних та одного гідрофільного статинів. В лінії клітин L6 (скелетні клітини мишей) ліпофільні статини в дозі 100 мкМ/л індукували смерть 27-49% клітин. Правастатин не виявляв токсичної дії до дози 1 мМ/л. Церивастатин, флувастатин і аторвастатин в дозі 100 мкМ/л знижували потенціал мітохондріальної мембрани на 49-65%, симвастатин і правастатин були менш токсичні. Бета-оксидация знижувалася на 88-96% в дозі 100 мкМ/л всіх ліпофільних статинів, і тільки для вищих доз правастатину. Набряк мітохондрії, вивільнення цитохрому С і фрагментація ДНК індукувалася в L6 клітинах чотирма ліпофільними статинами, але не правастатином.

Багато досліджень демонструють, що статини стимулюють апоптичну смерть багатьох типів проліферуючих пухлинних клітин [20]. Ловастатин і аторвастатин ефективно індукують апоптоз клітин раку яєчників [22]. Каспазозалежні шляхи апоптозу розглядають як мішень в лікуванні онкологічної патології [6]. Очевидно, що такий апоптоз пухлинних клітин можна розцінювати як сприятливий фактор для виздоровлення. Але постає питання, як статини діють на непухлинні клітини (здорові), здатні до проліферації.

Отже при гіпохолестеролемії (активних *apoB*-рецепторах) ХС неконтрольовано поступає в клітини та стимулює її апоптоз. При блокаді *apo B*-рецепторів (гіперхолестеролемія) поступлення в клітину ХС не відбувається, активується проліферація та порушення функції клітин. Постають питання, які на сьогоднішній день відповіді не мають: чи однаковою буде дія статинів (чи інших медикаментів) на клітини при різних рівнях ХС крові; чи доцільним є призначення статинів (чи інших медикаментів) при низькому рівні ХС крові; як буде змінюватися стан пацієнтів з гіпо- та гіперхолестеролемією при прийомі статинів чи інших медикаментів, які здатні стимулювати програмовану смерть клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alvarez R.J.Jr., Gips S.I., Moldovan N. 17 β -estradiol inhibits apoptosis of endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – V.237. – P.372-381.
2. Aprigliano I., Dudas J., Ramadori G., et al. Atorvastatin induces apoptosis by a caspase-9-dependent pathway: an in vitro study on activated rat hepatic stellate cells // *Liver. Int.* – 2008. – P.28. – P.546-557.
3. Blanco-Colio L.M., Villa A., Ortego M., et al. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation // *Atherosclerosis.* – 2002. – V.161. – P.17-26.
4. Braganza D.M., Bennett M.R. New insights into atherosclerotic plaque rupture // *Postgrad. Med. J.* – 2001. – V.77. – P.94-98.
5. Buchwald H. Cholesterol inhibition, cancer, and chemotherapy // *Lancet.* – 1992. – V.339. – P.1154-1156.
6. Constantinou C., Papas K.A., Constantinou A.I. Caspase-independent pathways of programmed cell death: the unraveling of new targets of cancer therapy? // *Curr. Cancer. Drug. Targets.* – 2009. – V.9. – P.717-728.
7. Demyanets S., Kaun C., Pfaffenberger S., et al. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors induce apoptosis in human cardiac myocytes in vitro // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – V.71. – P.1324-1330.
8. El-Ani D., Zimlichman R. Simvastatin induces apoptosis of cultured rat cardiomyocytes // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2001. – V.12. – P.325-338.
9. Escargueil-Blanc I., Meilhac O., Pieraggi M.-T., et al. Oxidized LDLs Induce Massive Apoptosis of Cultured Human Endothelial Cells Through a Calcium-Dependent Pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – V.17. – P.331-339.
10. Fazio S., Linton M.F. The inflamed plaque: cytokine production and cellular cholesterol balance in the vessel wall // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – V.88. – P.12E-15E.
11. Fujita H., Shimotsuura S., Yanagisawa A., et al. Simvastatin enhanced sodium nitroprusside-induced apoptosis of smooth muscle cells. An involvement of geranylgeraniol // *Atherosclerosis.* – 2000. – V.148. – P.309-315
12. Geng Y.J., Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme // *Am. J. Pathol.* – 1995. – V.147. – P.251-266.
13. Gierens H., Nauck M., Roth M., et al. Interleukin-6 stimulates LDL receptor gene expression via activation of sterol-responsive and Sp1 binding elements // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – V.20. – P.1777-1783.
14. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway // *Nature.* – 1990. – V.343. – P.425-430.
15. Haimowitz-Friedman A., Cordon-Cardo C., Bayoumy S. Lipopolysaccharide induces disseminated endothelial apoptosis requiring ceramide generation // *J. Exp. Med.* – 1997. – V.186. – P.1831-1841.

16. Hasdai D., Sangiorgi G., Spagnoli L.G., et al. Coronary artery apoptosis in experimental hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. – 1999. – V.142. – P.317-325.
17. Kajstura J., Cheng W., Reiss K., et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats // *Lab. Invest.* – 1996. – V.74. – P. 86-107.
18. Kaufmann P., Török M., Zahno A., et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2006. – V.63. – P.2415-2425.
19. Kaul D. Molecular link between cholesterol, cytokines and atherosclerosis // *Mol. Cell. Biochem.* – 2001. – V.219. – P.65-71.
20. Kotamraju S., Williams C.L., Kalyanaraman B. Statin-induced breast cancer cell death: role of inducible nitric oxide and arginase-dependent pathways // *Cancer. Res.* – 2007. – V.67. – P.7386-7394.
21. Kubota T., Fujisaki K., Itoh Y., et al. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors // *Biochem Pharmacol.* – 2004. – V.67. – P.2175-2186.
22. Liu H., Liang S.L., Kumar S., et al. Statins induce apoptosis in ovarian cancer cells through activation of JNK and enhancement of Bim expression // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* – 2009. – V.63. – P.997-1005.
23. März P., Otten U., Miserez A.R. Statins induce differentiation and cell death in neurons and astroglia // *Glia.* – 2007. – V.55. – P.1-12.
24. Mason R.P. Calcium channel blockers, apoptosis and cancer: is there a biologic relationship? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – V.34. – P.1857-1866.
25. Ogata Y., Takahashi M., Takeuchi K., et al. Fluvastatin induces apoptosis in rat neonatal cardiac myocytes: a possible mechanism of statin-attenuated cardiac hypertrophy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – V.40. – P.907-915.
26. Olivetti G., Abbi R., Quaini F., et al. Apoptosis in the failing human heart // *NEJM.* – 1997. – V.336. – P.1131-1141.
27. Olivetti G., Giordano G., Corradi D. Gender differences and aging: effects on the human heart // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – V.26. – P.1068-1079.
28. Park D.S., So H.S., Lee J.H., et al. Simvastatin treatment induces morphology alterations and apoptosis in murine cochlear neuronal cells // *Acta Otolaryngol.* – 2009. – V.129. – P.166-174.
29. Rabkin S.W., Kong J.Y. Lovastatin-induced cardiac toxicity involves both oncotic and apoptotic cell death with the apoptotic component blunted by both caspase-2 and caspase-3 inhibitors // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2003. – V.193. – P.346-355.
30. Siperstein M.D. Cholesterol, cholesterolgenesis and cancer // *Nutricion and biotechnology in heart disease and cancer / Ed. by Longenecker et al. – New York: Plenum Press, 1995. – P.155-166.*
31. Štefanec T. Endotelial Apoptosis // *Chest.* – 2000. – V.117. – P.841-854.
32. Suc I., Escargueil-Blanc I., Trolly M. et al. HDL and apoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – V.17. – P.2158-2166.
33. Vaux D.L., Strasser A. The molecular biology of apoptosis // *PNAS.* – 1996. – V.93. – P.2239-2244.
34. Yokota K., Miyoshi F., Miyazaki T. et al. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2008. – V.35. – P.193-200.

J. PANCHYSHYN

STATINS AND APOPTOSIS

Apoptosis consists of a distinct form of cell death that displays characteristic alterations in cell morphology and cell fate which are different than death due to oncosis or necrosis. Deregulated apoptosis has been implicated in the development a wide variety of human diseases. Excessive apoptotic cell death may cause organ atrophy and organ failure. On the other hand, insufficient elimination of redundant cells may lead to organ and tissue structural remodeling. Statins induce apoptosis in different cell culture systems.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №2

e-mail juliya.panchyshyn@rambler.ru

Дата поступлення: 02.09.2009 р.